

A1

**DEMANDE  
DE BREVET D'INVENTION**

②①

**N° 80 16413**

⑤④

Nouveau procédé de préparation du (méthoxy-2 éthyl)-4 phénol.

⑤①

Classification internationale (Int. Cl.<sup>3</sup>). C 07 C 43/178, 41/18 // 93/06.

②②

Date de dépôt..... 25 juillet 1980.

③③ ③② ③①

Priorité revendiquée :

④①

Date de la mise à la disposition du  
public de la demande..... B.O.P.I. — « Listes » n° 4 du 29-1-1982.

⑦①

Déposant : OMNIUM FINANCIER AQUITAINE POUR L'HYGIENE ET LA SANTE (SANOFI),  
société anonyme, résidant en France.

⑦②

Invention de : Michel Baron, Claude Grain, Michel Chignac et Charles Pigerol.

⑦③

Titulaire : *Idem* ⑦①

⑦④

Mandataire : Jean Louis Delarue c/o SANOFI, propriété industrielle,  
37, av. Pierre-1<sup>er</sup>-de-Serbie, 75008 Paris.

- 1 -

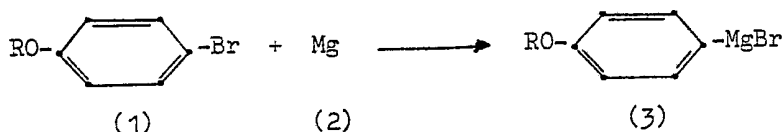
Nouveau procédé de préparation du (méthoxy-2 éthyl)-4 phénol"

La présente invention se rapporte à un nouveau procédé de préparation du (méthoxy-2 éthyl)-4 phénol, produit connu par exemple comme produit de départ pour la préparation du métoprolol, agent cardiovasculaire décrit  
 5 dans le brevet français n° 2.081.523.

D'après R. BAIRD et S. WINSTEIN dans Journal of American Chemical Society, Vol. 85, p. 575 (1963), le (méthoxy-2 éthyl)-4 phénol est préparé en faisant réagir du (bromo-2 éthyl)-4 phénol avec un mélange de méthanol anhydre et de nitrate d'argent, puis avec du méthylate de sodium. Le produit brut  
 10 obtenu est alors estérifié par du chlorure de 3,5-dinitrobenzoyle puis saponifié pour redonner le (méthoxy-2 éthyl)-4 phénol.

Le procédé selon l'invention est totalement différent et consiste à faire réagir du bromure de méthoxy-2 éthyle avec un éther du parabromophénol selon la voie de synthèse décrite ci-dessous :

- 15 1) on prépare du bromure d'alkyloxy-4 phénylmagnésium (3) en faisant réagir du bromure d'alkyloxy-4 phényle avec du magnésium (2)



Cette réaction s'effectue dans les solvants généralement mis en oeuvre pour la préparation des organo-magnésiens, ou dans des mélanges de tels solvants, par exemple les éthers-oxydes, en particulier l'éther diéthylique et le tétrahydrofuranne.

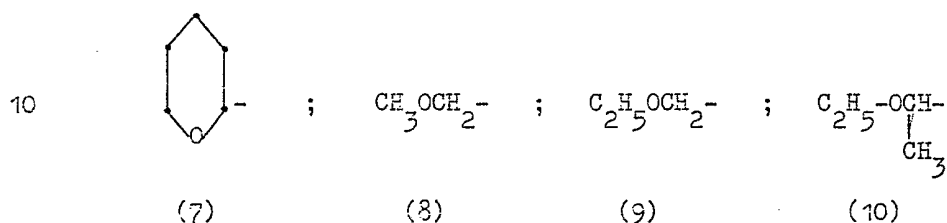
Tous les éthers-oxydes du parabromophénol (1) dont le groupement R peut être éliminé à température inférieure à 70°C et en général à température ambiante par un acide minéral (chlorhydrique ou sulfurique)  
 25

- 2 -

ou mieux un acide organique (acétique ou formique) conviennent pour cette réaction.

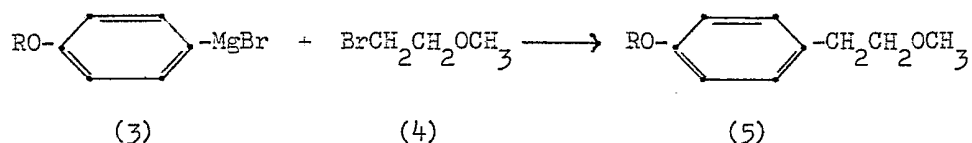
5 Parmi les valeurs de R possédant ces propriétés, on retient, par exemple, les valeurs tétrahydropyrannyle (7), méthoxyméthyle (8), éthoxyméthyle (9) ou éthoxyméthyle  $\alpha$ -substitué par un radical alkyle, notamment méthyle ou éthyle.

C'est plus particulièrement le radical  $\alpha$ -méthyléthoxyméthyle (10) qui a été utilisé:



2) On prépare un éther du (méthoxy-2 éthyl)-4 phénol (5) en faisant réagir, dans le tétrahydrofuranne, le bromure de méthoxy-2 éthyle (4) sur le bromure d'alkyloxy-4 phénylmagnésium (3) pour donner un alkyloxy-1 (méthoxy-2 éthyl)-4 benzène (5)

15



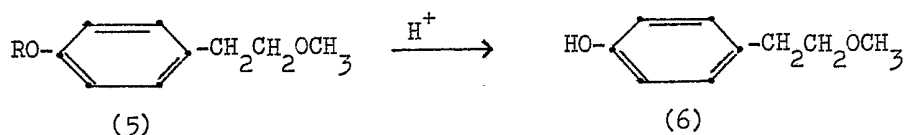
20 Le bromure de méthoxy-2 éthyle (4) est facilement obtenu par action du tribromure de phosphore sur le méthoxy-2 éthanol (qui est un alcool industriel), ou mieux en préparant le benzènesulfonate de méthoxy-2 éthyle (par action du chlorure de benzènesulfonyl sur le méthoxy-2 éthanol en présence de soude) et en le soumettant à l'action du bromure de sodium.

25 Au lieu de bromure de méthoxy-2 éthyle (4), on peut utiliser le chlorure ou l'iodure correspondant, lesquels peuvent être préparés à partir d'un arylsulfonate de méthoxy-2 éthyle.

3) L'éther-oxyde du (méthoxy-2 éthyl)-4 phénol (5) est scindé par un acide minéral ou organique, en milieu généralement alcoolique, pour donner le (méthoxy-2 éthyl)-4 phénol (6)

30

- 3 -



Le milieu réactionnel doit être un liquide homogène dissolvant à la  
 5 fois l'éther-oxyde (5) et l'acide mis en oeuvre.

Les alcools, tels le méthanol, l'éthanol, le propanol ou l'isopropanol, conviennent particulièrement à cet usage.

L'Exemple ci-dessous illustre, d'une manière non limitative, le procédé selon l'invention :

10 Préparation du (méthoxy-2 éthyl)-4 phénol

a) préparation du bromure d'(éthoxy-1 éthoxy)-4 phénylmagnésium

Dans un ballon de 250 cc on introduit 2,4 g (0,1 at. g.) de magnésium en tournures, 2,5 g (0,01 mole) de (éthoxy-1 éthoxy)-4 bromobenzène et 8 ml d'un mélange éther éthylique-tétrahydrofuranne 60/40.

15 On chauffe légèrement tout en agitant et on ajoute un cristal d'iode qui colore en jaune le milieu.

Vers 35°C, le milieu se décolore et la décoloration est suivie d'une attaque du métal. L'exothermicité de la réaction amène le milieu à ébullition et on ajoute alors lentement une solution de 22,1 g (0,09 mole) d'(éthoxy-  
 20 1 éthoxy)-4 bromobenzène dans 72 ml du mélange éther éthylique-tétrahydrofuranne 60/40. L'addition est réglée de façon à maintenir l'ébullition du milieu et dure de 1h30 à 2 heures. On prolonge alors l'ébullition pendant 15 minutes.

b) préparation du (éthoxy-1 éthoxy)-1 (méthoxy-2 éthyl)-4 benzène

25 On ajoute en 30 minutes à la solution d'organo-magnésien préparée ci-dessus 13,9 g (0,1 mole) de bromure de méthoxyéthyle, le milieu réactionnel étant à l'ébullition, laquelle est maintenue pendant 5 heures.

On refroidit ensuite le milieu et on le verse dans de l'eau glacée, puis on extrait les produits organiques 3 fois avec 200 ml d'éther éthylique.

30 La solution éthérée est ensuite lavée une fois avec 100 ml d'une solution aqueuse de chlorure de sodium puis séchée. Après évaporation du solvant sous vide, on récupère 22,8 g d'une huile jaune.

- 4 -

c) préparation du (méthoxy-2 éthyl)-4 phénol

L'huile brute obtenue ci-dessus est versée dans une solution méthanolique contenant 1,5% d'acide chlorhydrique 36% à 5°C et on agite le mélange  
5 pendant 15 minutes entre 5° et 10°C. On dilue ensuite par 400 ml d'eau et on extrait le dérivé phénolique par 3 fois 150 ml d'éther éthylique. La solution étherée est lavée à l'eau salée jusqu'à neutralité de l'eau de lavage, puis séchée sur du sulfate de sodium anhydre. Après élimination du solvant par distillation sous vide, on récupère 16,4 g d'une  
10 huile jaune que l'on chromatographie, sur une colonne de silice avec comme éluant un mélange de n-heptane/éther éthylique 80/20. On obtient 4,5 g d'une huile pratiquement incolore qui cristallise.

Rendement : 30%

Point de fusion : 42°C.

Il est possible, dans le mode opératoire ci-dessus, d'inverser, sans  
15 modifier les résultats, l'ordre de mise en oeuvre des réactifs, soit d'ajouter progressivement l'organo-magnésien à une solution de bromure de méthoxy-2 éthyle dans 15 ml d'éther et de tétrahydrofurane (60/40) portée à ébullition, au lieu d'ajouter cette dernière solution à l'organo-magnésien.

Revendications

1. Procédé de préparation du (méthoxy-2 éthyl)-4 phénol caractérisé en ce que l'on :

5 a) fait réagir un bromure d'alkyloxy-4 phényle de formule générale :



dans laquelle R représente un groupement pouvant être éliminé à température ambiante ou inférieure à 70°C par un acide minéral ou organique, avec du magnésium pour former un bromure d'alkyloxy-4 phénylmagnésium de formule générale :

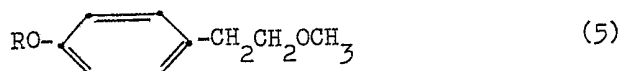


dans laquelle R a la même valeur que ci-dessus :

b) fait réagir l'organo-magnésien (3) ci-dessus avec un halogénure de méthoxy-2 éthyle de formule générale :

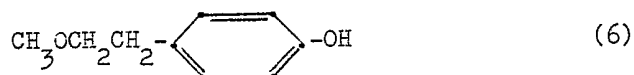
15  $\text{X}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3 \quad (4)$

dans laquelle X représente le chlore, le brome ou l'iode, pour former un éther du (méthoxy-2 éthyl)-4 phénol de formule générale :



dans laquelle R a la même signification que ci-dessus.

20 c) scinde l'éther (5) ci-dessus par un acide minéral ou organique, en milieu alcoolique, pour donner le (méthoxy-2 éthyl)-4 phénol de formule :



2. Procédé selon la Revendication 1 caractérisé en ce que R représente un groupement tétrahydropyrannyle, méthoxyméthyle, éthoxyméthyle ou éthoxyméthyle  $\alpha$ -substitué par un radical alkyle.
- 25 3. Procédé selon la Revendication 1 caractérisé en ce que R représente un groupement  $\alpha$ -méthyléthoxyméthyle.

- 6 -

4. Procédé selon la Revendication 1 caractérisé en ce que la réaction (a) s'effectue dans un mélange éther éthylique/tétrahydrofuranne 60/40.
5. Procédé selon la Revendication 1 caractérisé en ce que X représente le brome.